

論文内容の要旨

論文提出者氏名 木元 弥生

論文題目

RSK2^{Ser227} at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for mantle cell lymphoma.

論文内容の要旨

今世紀になって、抗 CD20 抗体と古典的抗がん剤を併用した免疫化学療法が治療戦略の主流となり、B細胞性リンパ腫 (B cell lymphoma: BCL) の治療成績は飛躍的な改善を果たした。その一方で、BCL の一病型であるマントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma: MCL) に対する現有の免疫化学療法の効果は不十分であり、いまだに治癒は困難である。そこで、本研究では、RAS/ERK シグナル経路の最下流でシグナル媒介分子として機能するセリン/スレオニンキナーゼである RSK2 の N 末端キナーゼ活性部位 (N-terminal kinase domain: NTKD) に存在するセリン 227 (Ser227) の MCL に対する新規分子標的としての可能性に注目した。

RSK2^{Ser227} は当科で樹立した細胞株を含めた MCL の 5 種の細胞株 (Jeko-1, MINO, JVM-2, Z-138, KPUM-YY1) および 5 人の MCL 患者の腫瘍組織において恒常的に活性化状態にあった。そこで、RSK2-NTKD 阻害薬である BI-D1870 を用いて、抗腫瘍効果、腫瘍効果発現のメカニズム、効果的な活用戦略を検討したところ、5 種の MCL 由来細胞株のうち 4 種において BI-D1870 により、RSK2^{Ser227} の脱リン酸化に伴う G2/M 期ブロック、ならびにアポトーシス誘導を介した濃度依存性の抗 MCL 効果が確認された。また、si-RNA を用いた RSK2 ノックダウン実験により同様に MCL 由来細胞株の細胞増殖が抑制されることを確認した。

次に KPUM-YY1 および Jeko-1 の 2 種の細胞株を使用して RSK2^{Ser227} 阻害による抗 MCL 効果発現分子メカニズムを検討した。遺伝子発現マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析とシグナルパスウェイ解析、ならびに、その結果をもとに実施した定量的遺伝子発現解析を行った結果、MCL では BI-D1870 暴露により c-MYC, MYB などのがん遺伝子、抗アポトーシス遺伝子である BCL2 や BCL2L1, B細胞の成熟に関わる IKZF1, IKZF3, PAX5, B細胞受容体シグナル経路を構成する CD19, CD79B および BLNK の発現が抑制されることを発見した。シグナルパスウェイ解析においても、B細胞性リンパ腫の病態形成において重要な役割を果たす、“B cell receptor Signaling”, “PI3K Signaling in B Lymphocytes”, “B

cell Development”, “Death receptor Signaling”などの B細胞受容体シグナル経路・B細胞の分化成熟関連分子群が RSK2^{Ser227} 阻害によって重複的に制御可能であることが判明した。

さらに、BI-D1870 を用い、RSK2^{Ser227} 阻害の抗 MCL 効果の増強戦略について検討した。BTK 阻害薬である Ibrutinib との併用、および BCL2 阻害薬である Venetoclax との併用を試みたところ、いずれの薬剤も BI-D1870 と相加または相乗効果を認めた。また、BI-D1870 でフィードバック活性化を認めた AKT を阻害することでの効果を期待し、AKT 阻害薬 (Ipatasertib) の併用を検討したところ、AKT のフィードバックを認めた細胞株 (MINO, Z-138) でのみ併用効果を示した。いずれの併用療法も相加・相乗的な細胞増殖抑制効果を発揮し、薬剤抵抗性 MCL に対する新規分子標的治療戦略として有力であることが示唆された。

以上の結果は、RSK2^{Ser227} が既存の免疫化学療法にて治癒を得られない難治性の MCL に対する治療標的分子として有望であり、生体での薬物動態や臨床応用への更なる開発が期待される標的分子であることを示すものである。